Münster 1936 No 339 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Das Zusammenwirken von Abasin und Adalin mit einigen Antipyretika in der schlafmachenden Wirkung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Günther Strangmeier
aus Quakenbrück i. Hann.

1935

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert, Quakenbrück.

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen Eltern
in Dankbarkeit zugeeignet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0197

Die Wirkung von Schlafmitteln in Kombination mit Antipyretika ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Erörterungen gewesen. Der erste, welcher große Erfahrungen auf dem Gebiete der Arzneimischungen sammelte, war Bürgi (1). Er führte in den letzten Jahren vor dem Weltkriege zusammen mit seinen Schülern große Reihenuntersuchungen durch. Als Ergebnis derselben stellte er eine Regel auf, die zusammengefaßt etwa folgendermaßen lautet: Gleichartig wirkende Arzneimittel summieren, ungleichartig wirkende potenzieren jedoch in ihrer gleichgerichteten Wirkungsfolge. Ueber das Zusammenwirken von Antipyretika mit Schlafmitteln im besonderen berichteten Bürgi's Schüler S. Lomonosoff (2) und R. Herzenberg (3). Sie sprachen unter anderem von dem narkotischen Charakter der Antipyretika, der in der Verbindung mit einem Hypnotikum sichtbar würde. Spätere Untersuchungen anderer Forscher zeigten teils Uebereinstimmung mit der Bürgi'schen Regel, z. T. jedoch eindeutig Abweichungen von derselben, die sich in einem Antagonismus der Wirkung der betreffenden Arzneimischungen zeigten. Insbesondere die Schlafmittel der Barbitursäurereihe ergaben, mit Antipyretika kombiniert, Wirkungswerte, die auf einen Antagonismus schließen ließen und zwar zunächst bezüglich der narkotischen Wirkung und der Toxizität. Das bekannteste Beispiel, an dem diese Feststellung gemacht wurde, war das Veramon, welches 1921 von Starkenstein (4) angegeben wurde. Während Starkenstein für die Kombination Veronal + Pyramidon neben der Herabsetzung der schlafmachenden eine Steigerung der analgetischen Wirkung annahm, konnten Pohle und Spieckermann (5) letztere im Tierversuch nicht bestätigen. Sie fanden ebenfalls einen Antagonismus bezüglich der Toxizität. Es war dies ein deutliches Beispiel dafür, daß die Bürgi'sche Regel nicht in allen Fällen stimmen konnte. Erinnert sei hier auch an die Auseinandersetzung zwischen Führer, Bürgi und Starkenstein (6) im Jahre 1926. Tierversuche konnten keine Entscheidung bringen. Inzwischen sind jedoch Methoden gefunden worden, die zahlenmäßige Vergleiche der analgetischen Wirkungsstärke am gesunden Menschen ermöglichen. Mit der Methode

von Heinroth (7), der die Empfindlichkeit an Zähnen gegen abgestufte faradische Reize verwendet, fand Vollrath (8), daß bei der Mehrzahl der von ihm untersuchten Gemische der Erfolg nur dem Pyramidonanteil entsprach und diese nicht einmal immer erreichte. Mit einer ähnlichen Methode sind im hiesigen Institut zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden, über die zusammenfassend Freund (9) berichtet hat. Bei der Kombination von Barbitursäuren mit Antipyretika fand sich immer eine Herabsetzung der analgetischen Wirkung des Pyramidonanteils und zwar umso ausgeprägter, je höher im Verhältnis die Dosierung der Barbitursäuren war. Ebenfalls die Schmerzstillung bei den Barbitursäuren allein, die beim Luminal sehr deutlich ist, wird durch Pyramidon herabgesetzt. Es findet sich also auch bei der analgetischen Wirkung der gegenseitige Antagonismus zwischen Pyramidon und den Barbitursäuren, der für die schlafmachende Wirkung und die Toxizität bekannt war. Dagegen zeigte sich eine Verstärkung der Antipyretikawirkung bezüglich der Schmerzstillung durch andere Schlafmittel, die sich nicht von der Barbitursäure ableiten. Hier gilt also die Bürgi'sche Regel, und zwar war am deutlichsten die stärkere Wirksamkeit bei der Kombination von Pyramidon und Abasin, Adalin und Bromural. Dies gilt zunächst nur für die Schmerzstillung. Es liegt aber eine Mitteilung in einer schwedischen Zeitschrift (10) vor, welche zeigt, daß auch die schlafmachende Wirkung des Bromurals durch Pyramidon gesteigert wird. Dies ist überraschend, da im allgemeinen gerade beim Pyramidon Erregungswirkungen auf das Zentralnervensystem bekannt sind, die auch bei dem Antagonismus gegen die Barbitursäuren deutlich wirksam werden. Die Fragestellung bei vorliegender Arbeit lautete: Findet sich bei Kombination von Abasin bzw. Adalin mit Antipyretika, in diesem Falle Antipyrin und Pyramidon, auch eine Verstärkung der schlafmachenden Wirkung, wie sie für die Schmerzstillung bereits nachgewiesen wurde?

Versuchsanordnung.

Es wurden ausschließlich Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2500 g verwendet. Nach Möglichkeit wurden die gleichen Gaben des Schlafmittels ohne bzw. mit Antipyretikum am selben Tier auf ihre Wirkung geprüft, nachdem jedoch mindestens zwei volle Ruhetage dazwischen lagen. Die Medikamente wurden durch die Schlundsonde in einer 20proz. Gummi arabicum-Lösung wegen der sehr schlechten Wasserlöslichkeit des Abasins und Adalins verabfolgt. Es gelang auf diese Weise eine genaue Dosierung der Arzneimittel. Vor Beginn des Versuches und während des Schlafes wurde die Zahl der

Atemzüge festgestellt. Bei der Beurteilung des Schlafes in bezug auf seine Tiefe wurde im wesentlichen die Einteilung von Girndt (11) benutzt. Es wurde versucht, ohne Mühe eine passive Seitenlage zu erreichen, was bei einem nichtschlafenden Kaninchen unmöglich ist. Der Zustand, in dem die Tiere sich vollkommen, einschließlich des Kopfes, auf die Seite legen ließen, wurde Stadium 3—4 genannt. Es zeichnete sich einerseits durch völlige Seitenlage des Tieres aus, auf der anderen Seite war aber noch keine Abschwächung der Reflexe, insbesondere an der Cornea, nachweisbar. Tiefer wurde der Schlaf mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht. Es entspricht dieses Stadium nach Kuhlmann (12) einem Grenzzustand zwischen Schlaf und Narkose. Anaesthesie war dabei nie vorhanden, Ohrenkneifen in mehr oder weniger starker Intensität wirkte stets als Weckreiz. Die Stadien leichteren Schlafes sind in den Tabellen als St. 1—3 zusammengefaßt. Es schien übersichtlicher zu sein, diese Zustände — in Gegenüberstellung mit dem Zustand des tiefsten Schlafes — zu vereinigen, zumal fließend Uebergänge derselben vorhanden waren, welche sich nur ungenau hätten abgrenzen lassen. Es kam bei dieser Arbeit vor allem darauf an, ob sich das Stadium tiefsten Schlafes mit Dosen von Schlafmitteln in Kombination mit Antipyretika erreichen ließ, die ohne letztere keinen oder nur leichten Schlaf erzeugen.

Die angegebenen Mengen der Medikamente verstehen sich pro kg.

Tabelle 1: **Abasin allein.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Abasin 0,3	4	—	1	3	360 360 130 15	> 180 > 180 120 —
Abasin 0,2	9	3	2	4	120 120 110 65 120 25	60 45 30 60 — —
Abasin 0,1	4	4	—	—	—	—

Tabelle 2: **Abasin 0,2 + Pyramidon bzw. Antipyrin.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Abasin 0,2	9	3	2	4	120 120 110 65 120 25	60 45 30 60 — —
Abasin 0,2 Pyramidon 0,05	4	—	—	4	70 60 60 55	60 50 50 50
Abasin 0,2 Pyramidon 0,1	4	—	—	4	210 210 110 105	> 180 > 180 90 80
Abasin 0,2 Pyramidon 0,15	4	—	—	4	150 120 75 80	115 105 70 70
Abasin 0,2 Pyramidon 0,2	2	—	—	2	70 65	60 60
Abasin 0,2 Antipyrin 0,2	3	—	—	3	180 40 30	140 20 10
Abasin 0,2 Antipyrin	2	—	—	2	155 150	150 135
Abasin 0,2 Antipyrin 0,45	2	—	—	2	170 160	150 145
Abasin 0,2 Antipyrin 0,6	2	—	—	2	150 150	90 75

Tabelle 3: **Abasin 0,1 + Pyramidon bzw. Antipyrin.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Abasin 0,1	4	4	—	—	—	—
Abasin 0,1 Pyramidon 0,1	2	—	—	2	35 30	25 25
Abasin 0,1 Antipyrin 0,3	2	—	—	2	45 25	35 20

Tabelle 4: **Adalin allein.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Adalin 0,5	3	—	—	3	390 360 360	> 180 > 180 > 180
Adalin 0,4	3	—	—	3	300 180 120	> 180 90 100
Adalin 0,3	8	4	4	—	210 210 180 60	— — — —
Adalin 0,2	4	4	—	—	—	—

Tabelle 5: **Adalin 0,3 + Pyramidon bzw. Antipyrin.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Adalin 0,3	8	4	4	—	210	—
					210	—
					180	—
					60	—
Adalin 0,3 Pyramidon 0,05	4	—	—	4	240	> 180
					210	120
					180	110
					180	115
Adalin 0,3 Pyramidon 0,1	6	1	1	4	130	65
					135	120
					125	120
					45	10
					45	—
Adalin 0,3 Antipyrin 0,3	2	—	—	2	420	> 180
					450	> 180

Tabelle 6: **Adalin 0,2 + Pyramidon bzw. Antipyrin.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Adalin 0,2	4	4	—	—	—	—
Adalin 0,2 Pyramidon 0,05	4	—	2	2	80	75
					80	30
					45	—
					25	—
Adalin 0,2 Pyramidon 0,1	3	—	—	3	240	> 180
					120	115
					120	105

Tabelle 6: **Adalin 0,2 + Pyramidon bzw. Antipyrin.** (Fortsetzung).

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Adalin 0,2 Antipyrin 0,3	6	—	—	6	240	> 180
					240	> 180
					180	170
					120	110
					110	105
					95	70
Adalin 0,2 Antipyrin 0,45	4	—	—	4	210	> 180
					140	135
					80	65
					60	25

Tabelle 7: **Bromural + Antipyrin.**

	Zahl der Tiere	kein Schlaf	Schlaf nur St. 1—3	Schlaf St. 3—4	Schlafdauer in Minuten ins-gesamt	Schlafdauer in Minuten von St. 3—4
Bromural 0,3	4	—	—	4	135	120
					45	40
					30	25
					25	20
Bromural 0,3 Antipyrin 0,3	4	—	—	4	> 240	> 180
					> 240	> 180
					145	140
					95	90
Bromural 0,3 Antipyrin 0,45	4	—	—	4	210	> 180
					125	120
					100	90
					60	50

Besprechung der Ergebnisse.

A. Abasin:

Die Dosis, welche an der Grenze bezüglich des schlafmachenden Effekts liegt, scheint 0,2 zu sein, während 0,3 in allen Fällen Schlaf hervorrief. Bei der Kombination Abasin 0,2 + Pyramidon und Antipyrin in verschiedenen Mengen wurde in 23 Versuchen Schlaf und zwar stets St. 3—4 erreicht. Bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse an denselben Tieren fällt auf, daß z. B. in einem Falle bei Abasin 0,2 eine Schlafdauer von 120 Min., jedoch St. 3—4 gar nicht eintrat. Bei Zusatz von 0,2 Pyramidon schlief das Tier nur 70 Min., davon dauerte jedoch St. 3—4 60 Min. und bei der Gabe Abasin 0,2 + Antipyrin 0,6 schlief dasselbe Tier 150 Min. und davon 75 im St. 3—4. Es scheint, als ob das erregende Pyramidon in größeren Mengen zwar schlafvertiefenden, jedoch auch schlafverkürzenden Einfluß hat, während dies beim Antipyrin trotz hoher Dosen nicht beobachtet wurde. Dieselbe Erscheinung war bei einem anderen Tier festzustellen. Die Verstärkung des narkotischen Effekts wird am deutlichsten bei der Abasingabe 0,1, die allein in keinem Falle Schlaf bewirkte. Es trat nach Zusatz von mittleren Antipyrin- bzw. Pyramidondosen bei den gleichen Tieren stets tiefer, wenn auch kurz dauernder Schlaf ein.

B. Adalin:

Hier scheint die Grenze der narkotischen Wirkung schon bei 0,3 zu liegen. Diese Dosis machte in vier Fällen keinen, in vier anderen jedoch leichten Schlaf bis zu 150 Min. Bei Pyramidonzusatz kamen 8 Tiere in das Stadium 3—4, jedoch schlief ein Tier bei Adalin 0,3 + Pyramidon 0,1 gar nicht, ein anderes nur leicht. Auch hier fällt bei der Untersuchung der Ergebnisse an demselben Tier auf, daß der Schlaf in allen Fällen bei Pyramidonzusatz vertieft, jedoch auch verkürzt ist bei den gleichen Tieren, welche bei Adalin 0,3 allein schon in leichten Schlaf kamen. Bei Hinzufügung von Antipyrin 0,3 trat zugleich eine schlafvertiefende und -verlängernde Wirkung ein. Es scheint also auch beim Adalin das Antipyrin bezüglich der schlafmachenden Wirkung das Pyramidon zu übertreffen. Einwandfrei zeigte sich die synergische Kraft der Antipyretika bei der Adalingabe 0,2. Bei den gleichen Tieren, wo die Dosis 0,2 allein keinerlei Effekt zeigte, wurde in allen Fällen nach Zusatz von Pyramidon bzw. Antipyrin Schlaf und zwar — mit Ausnahme zweier Versuche mit Pyramidon 0,05 — St. 3—4 erreicht.

C. Bromural:

Aus äußeren Gründen wurde hier nur die Dosis 0,3 verwendet. Es sollte festgestellt werden, ob Antipyrin mit Bromural kombiniert eben-

so schlafverstärkend wirkt, wie dies von Nyborg (10) für das Pyramidon gezeigt wurde. Die Tabelle bestätigt diese Annahme deutlich.

Ueber die Atmung ist allgemein zu bemerken, daß die Beobachtung der Atemzüge vor und während des Schlafes stets eine bedeutende Verlangsamung und Vertiefung der Atmung zeigte, die auch nach Hinzufügen der auf das Atemzentrum erregend wirkenden Antipyretika sichtbar blieb. Uebereinstimmend mit der Beobachtung Nyborg's fiel ebenfalls bei diesen Versuchen auf, daß Pyramidon und Antipyrin in kleinen bis mittleren Dosen die starke Herabsetzung der Atemfrequenz durch die angewandten Schlafmittel nicht oder nur geringfügig auszugleichen vermochten.

Zusammenfassung.

Mischungen von Abasin und Adalin mit Pyramidon bzw. Antipyrin zeigten in einer großen Zahl von Tierversuchen eine erhebliche Verstärkung der schlafmachenden Wirkung. Mit Antipyrin schienen die Ergebnisse gleichmäßiger zu sein als mit Pyramidon, das — besonders bei höherer Dosierung — zwar meist eine Vertiefung, jedoch auch eine Verkürzung des Schlafes hervorrief. Anaesthesie wurde in keinem Falle erzielt. Auffallend war, daß die durch die Schlafmittel verlangsamte und vertiefte Atmung durch die Antipyretika nur wenig beeinflußt wurde. Schließlich konnte eine Schlafverlängerung noch bei der Kombination Bromural + Antipyrin gezeigt werden.

Die günstigste Wirkung hatten folgende Dosen:

1. Adalin 0,2 + Pyramidon 0,1,
2. Adalin 0,2 + Antipyrin 0,3,
3. Abasin 0,2 + Pyramidon 0,1,
4. Abasin 0,2 + Antipyrin 0,3,
5. Bromural 0,3 + Antipyrin 0,3.

Literaturübersicht.

1. Bürgi: D. m. W. 1910, Nr. 1, S. 20 u. Nr. 2, S. 62; Z. f. exp. Path. u. Therap. 1911, Bd. 8, S. 523; ebenda 1916, Bd. 18, S. 23; Med. Klin. 1914, Nr. 14, S. 573 u. Nr. 15, S. 624.
2. Lomonosoff: Z. f. exp. Path. u. Therap. 1911, Bd. 8, S. 566.
3. Herzenberg: ebenda S. 576.
4. Starkenstein: Therapeutische Halbmonatshefte 1921, S. 1629.
5. Pohle u. Spieckermann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 162, S. 685.
6. Führer: D. m. W. 1926, S. 473.
   Bürgi: ebenda S. 1033 u. 1645.
   Starkenstein: ebenda S. 1034 u. 2189.
7. Heinroth: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 116, S. 245.
8. Vollrath: Inaugural-Dissertation, Halle 1934.
9. Freund: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. (im Druck).
10. Nyborg: Svenska Läkartidningen, 1926, Nr. 24.
11. Girndt: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932, Bd. 164, S. 118.
12. Kuhlmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.

Lebenslauf.

Am 23. Oktober 1910 wurde ich als Sohn des Kreisarztes Medizinalrat Dr. Karl Strangmeier und seiner Ehefrau Ida, geb. Heye, in Quakenbrück (Hann.) geboren. Nach 3jährigem Vorschulbesuch kam ich Ostern 1920 auf das Realgymnasium meiner Heimatstadt und verließ dasselbe wieder am 1. März 1929 mit dem Zeugnis der Reife. Meine medizinische Studienzeit verbrachte ich in Würzburg, Göttingen (Physikum Herbst 1931), Freiburg, Rostock, Innsbruck und schließlich seit Herbst 1933 in Münster. Dort bestand ich am 22. Januar 1935 das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil „sehr gut". Anschließend war ich vom 15. Februar bis zum 30. September 1935 auf der inneren Abteilung des Peter-Friedrich-Ludwigs-Hospitals in Oldenburg i. O., sodann vom 1. Oktober bis zum 15. Dezember 1935 am Pharmakologischen Institut der Universität Münster. Am 13. Dezember legte ich dort die mündliche Doktorprüfung ab. Seit dem 15. Dezember 1935 bin ich auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Bethesda in Duisburg tätig.